

DialogIP**New substituted piperidine compounds - useful as pharmaceuticals****Patent Assignee: LAB ALMIRALL****Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
ES 2103675	A1	19970916	ES 9522	A	19950110	199748	B
ES 2103675	B1	19980701	ES 9522	A	19950110	199832	

Priority Applications (Number Kind Date): ES 9522 A (19950110)**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
ES 2103675	A1			C07D-211/40	
ES 2103675	B1			C07D-211/40	

Abstract:

ES 2103675 A

Substituted piperidine compounds of formula (I) are new. R1 = 1-4C alkoxy, R2 = H, halo or 1-4C alkoxy or R1 + R2 = ethylene dioxy; R3 = halo; R4 = phenyl(1-4C)alkyl optionally substituted by halo or 1-4C alkyl or alkoxy; X = O or NH; m, n = 1 or 2; m + n = 3.

USE - (I) are pharmaceutical compounds.

Derwent World Patents Index

© 2005 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 11539215

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 103 675**

(21) Número de solicitud: **9500022**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 211/40**

A61K 31/445

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: **10.01.95**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.97**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.09.97

(71) Solicitante/s: **Laboratorios Almirall, S.A.**
Ronda del General Mitre, 151 6ª planta
08022 Barcelona, ES

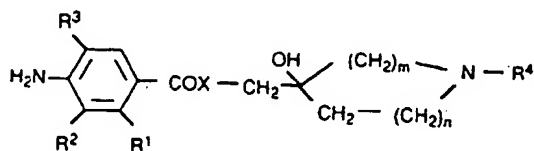
(72) Inventor/es: **Prieto Soto, José María;**
Pujol Noguera, Ferrán;
Puig Durán, Carles y
Vega Noverola, Armando

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

(54) Título: **Nuevas piperidinas sustituidas.**

(57) Resumen:

Un compuesto el cual es una piperidina de fórmula
(I):



(I)

en donde:

R¹ es un grupo C₁-C₄ alcoxi;

R² es hidrógeno, halógeno o un grupo C₁-C₄ alcoxi.

o R¹ y R² juntos forman un grupo etilendioxi;

R³ es un halógeno;

R⁴ es un grupo fenil-(C₁-C₄) alquilo el cual está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado entre un halógeno o un grupo C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ alcoxi;

X es oxígeno o un grupo NH;

m es 1 o 2; y

n es 1 ó 2, con la condición de que m+n=3;

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

ES 2 103 675 A1

DESCRIPCION

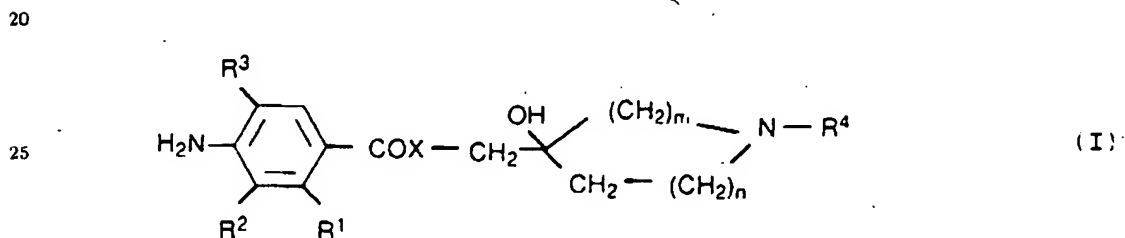
Nuevas piperidinas sustituidas.

La presente invención se refiere a nuevas piperidinas sustituidas, a métodos para su preparación, a intermedios utilizados en estos métodos y a composiciones que las contienen.

Las piperidinas sustituidas han demostrado poseer numerosas propiedades farmacológicas, la mayoría de las cuales están relacionadas con su propiedad de antagonizar los efectos centrales y periféricos de la dopamina y/o facilitar la liberación de acetilcolina en los receptores muscarínicos en la musculatura lisa gastrointestinal. Esto ha conducido a su éxito en uso clínico como antieméticos y en el tratamiento de un amplio rango de trastornos gastrointestinales de origen somático, psicossomático e iatrogénico.

Nosotros hemos encontrado ahora que la introducción de un grupo hidroxilo en el anillo piperidina proporciona nuevos compuestos que tienen una actividad antagonista 5-HT₄ la cual es útil en el tratamiento o prevención del síndrome de intestino irritable.

De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a un compuesto el cual es una piperidina de fórmula (I):



en donde

R¹ es un grupo C₁-C₄ alcoxi;

R² es hidrógeno, halógeno o un grupo C₁-C₄ alcoxi, o R¹ y R² juntos forman un grupo etilendioxi;

R³ es un halógeno (preferentemente cloro o bromo);

R⁴ es un grupo fenil-(C₁-C₄) alquilo el cual está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado entre un halógeno o un grupo C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ alcoxi;

X es oxígeno o un grupo NH;

m es 1 ó 2; y

n es 1 ó 2, con la condición de que m+n=3;

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Los compuestos preferidos de formula general (I) son aquellos en donde R¹ es un grupo metoxi y R² es hidrógeno o R¹ y R² son juntos un grupo etilendioxi. R³ es cloro y R⁴ es un grupo bencilo o fenetilo, y sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

De especial interés son:

N-(1-bencil-3-hidroxipiperid-3-ilmetil)-8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxina-5-carboxamida,

N-(3-hidroxi-1-fenetilpiperid-3-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida,

N-(1-bencil-4-hidroxipiperid-4-ilmetil)-8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxine-5-carboxamida,

N-(1-bencil-4-hidroxipiperid-4-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida.

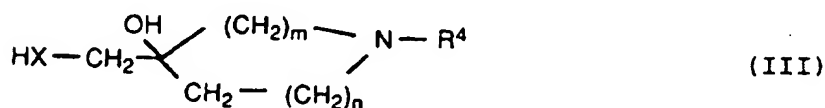
(1-bencil-4-hidroxipiperid-4-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato, y
N-(1-bencil-3-hidroxipiperid-3-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida;
y sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto como se ha definido anteriormente, el cual comprende:

(i) reacción de un derivado reactivo de un ácido benzoico de fórmula (II):



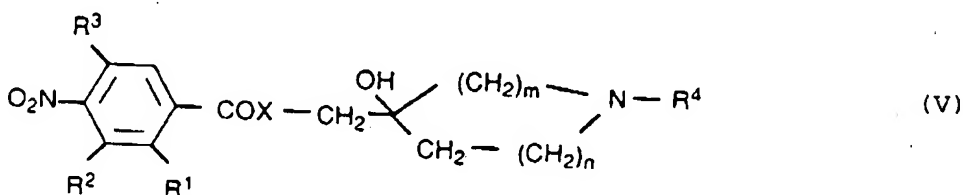
en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente con un derivado piperidina de fórmula (III):



en donde X, R^4 , n y m son como se han definido anteriormente;

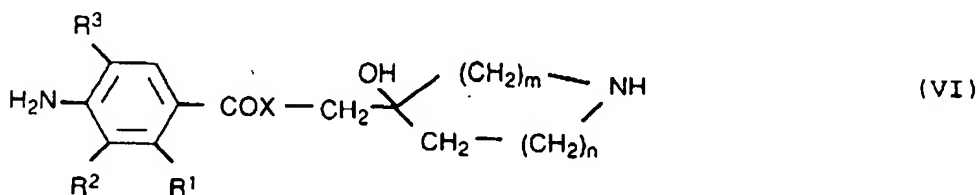
(ii) reacción de un ácido benzoico de fórmula (II) con un derivado piperidina de fórmula (III) en presencia de un agente deshidratante;

(iii) hidrogenación catalítica con níquel Raney de un compuesto de fórmula (V):

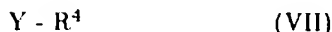


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, n y m son como se han definido anteriormente; ó

(iv) reacción de un compuesto de fórmula (VI):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , X, n y m son como se han definido anteriormente, con un haluro ó sulfonato de fórmula:



en donde Y es un halógeno o un grupo metansulfonato, p-toluensulfonato ó bencenosulfonato en presencia de una base;

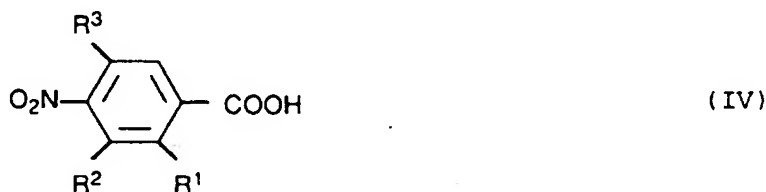
y, si se desea, transformar el compuesto de fórmula (I) así obtenido en una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

El derivado reactivo del ácido benzoico de fórmula (II) puede, por ejemplo, ser un haluro (preferentemente el cloruro), un ester alquílico (preferentemente el metil-ester), un imidazolido, un anhídrido ó un anhídrido mixto.

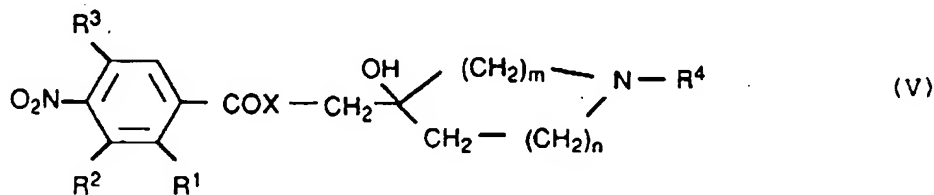
La reacción entre el derivado reactivo de un ácido benzoico de fórmula (II) y el derivado de piperidina de fórmula (III) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, como benceno, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno ó dioxano, a una temperatura desde -5°C a 120°C . Cuando se usa como producto de partida un imidazólido del ácido benzoico (II) para preparar los compuestos (I) en el cual X es un átomo de oxígeno, la correspondiente piperidina (III) se hace reaccionar previamente con butil litio a una temperatura de entre -5°C a $+5^{\circ}\text{C}$ en un disolvente como tetrahidrofurano. La sal de litio resultante reacciona con el imidazólido en el mismo disolvente a una temperatura de entre -5°C a 30°C para dar el correspondiente compuesto (I).

Los imidazólidos del ácido benzoico de fórmula (II) se preparan por reacción del ácido con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente orgánico inerte, como acetonitrilo.

Cuando se usa un haluro como derivado reactivo, es también posible y preferible, usar como producto de partida el nitro-ácido de fórmula (IV):



en donde los diferentes símbolos son como se han definido anteriormente. En este caso, se obtiene la correspondiente nitro-piperidina de fórmula (V):



en donde los diferentes símbolos son como se han definido anteriormente. La hidrogenación catalítica con níquel Raney, en un disolvente orgánico como etanol o acetato de etilo, a presión normal ó elevada y a una temperatura desde 20°C a 120°C , proporciona la correspondiente piperidina sustituida de fórmula (I).

Los haluros del nitro-ácido de fórmula (IV) se preparan por reacción del ácido con cloruro de tionilo ó un haluro de fósforo en presencia de un disolvente orgánico como benceno, tolueno, ó un hidrocarburo halogenado. Los anhídridos mixtos de los ácidos benzoicos de fórmula (II) se preparan por reacción del ácido con un cloroformiato de alquilo en presencia de una base orgánica nitrogenada, como trietilamina,

en un disolvente orgánico inerte como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida ó cloruro de metileno y a una temperatura de entre -20°C a +25°C. Los ésteres y anhídridos de los ácidos benzoicos de fórmula (II), los cuales se usan como productos de partida en el procedimiento citado anteriormente, se preparan a partir de los ácidos benzoicos por métodos conocidos en la bibliografía.

5 Los compuestos de fórmula (I) se preparan también por reacción directa de un ácido benzoico de fórmula (II) con un derivado piperidina de fórmula (III) en presencia de un agente deshidratante. Como tales agentes se usan un cloruro de mono-, di- o trialquil-sililo, N,N'-díciclohexil-carbodiimida, trióxido de azufre en dimetil sulfóxido, cloruro de p-toluensulfonilo, acetona dimetilacetal ó un agente deshidratante
10 polímero. La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente orgánico inerte, como cloruro de metileno, acetona, piridina, acetato de etilo ó dioxano, a una temperatura comprendida entre 20°C y 110°C.

Las piperidinas sustituidas de fórmula (I) se preparan también a partir de un compuesto no sustituido
15 en el átomo de nitrógeno de fórmula (VI).

El compuesto (VI) se prepara sometiendo el correspondiente compuesto N-bencilado a una hidrogeno-
lisis catalítica en un disolvente como un alcohol de 1 a 6 átomos de carbono en presencia de un catalizador
20 de metal noble, como paladio ó platino, el cual está absorbido sobre un soporte inerte como carbón ó sulfato de bario, en presencia de hidrógeno a presión normal o elevada y a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente (20°C) y 100°C. El compuesto de fórmula (VI) reacciona después con un haluro ó sulfonato apropiado de fórmula (VII). Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico como tolueno, dioxano ó metil isobutil cetona a una temperatura comprendida entre 40°C y 140°C.

25 Los intermedios (II) utilizados en la preparación de compuestos de la presente invención son compuestos conocidos y están descritos, por ejemplo, en GB-A- 1,507,462, GB-A- 1,088,531 y GB-A- 1,019,781.

Los intermedios (III) son también compuestos conocidos y se preparan por métodos descritos en la bibliografía (J. Maillard et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 1970 (4), 1389-94; U.S. 3,931,198; U.S. 3,081,305).

30 Las piperidinas sustituidas de fórmula (I) se transforman opcionalmente por métodos conocidos en sales de adición ácida con ácidos en disolventes apropiados, como acetona, alcoholes, dioxano o tetrahidrofurano. Las sales de adición ácida apropiadas son las derivadas de ácidos orgánicos, como acetatos, fumaratos, malatos u oxalatos.

35 Los siguientes ensayos biológicos, datos y ejemplos ilustran la presente invención.

La actividad antagonista 5-HT₄ de los compuestos de la invención se demuestra en los siguientes ensayos propuestos por Buchheit et al., (Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 329, 36-41) y Banner
40 et al., (Br. J. Pharmacol. Proc. C17).

Preparación de músculo longitudinal-plexo mientérico de cobayo

Se utilizaron cobayos macho de 200-400 g de peso corporal. Una vez sacrificados y desangrados, se
45 extrajo una porción del intestino delgado distal descartando los 2 cm adyacentes a la válvula ileo-cecal. Tras retirar los restos del mesenterio, se introdujo una varilla de vidrio humedecida en solución de Krebs a través del lumen de la porción de íleon y se realizó una incisión de poca profundidad con un bisturí a lo largo de la costura mesentérica. Con una bolita de algodón empapada en solución de Krebs se separó la capa muscular longitudinal y el plexo nervioso adherido del resto de la pieza. El tejido resultante se
50 dividió en fragmentos de 3-4 cm de longitud que se colocaron rápidamente en baños de órganos de 30 ml que contenían solución de Krebs como líquido nutricio y donde burbujeaba carbógeno (95% O₂ + 5% O₂). Las respuestas de las preparaciones se midieron isométricamente utilizando transductores de fuerza.

Estudios de Antagonismo

55 Tras 30 min de esterilización, se añadieron pulsos de 0,03 µM de 5-HT separados 30 minutos. Cuando se obtuvieron tres respuestas contractiles consecutivas y consistentes, se construyó una curva concentración respuesta no acumulativa para cada antagonista. Los antagonistas estuvieron 25 min. en contacto con el tejido antes del pulso de 5-HT. Los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición de la
60 contracción inducida por 5-HT. La CI₅₀ para cada antagonista se calculó mediante regresión no-lineal.

Defecación inducida por 5-hidroxitriptófano en el ratón

Se utilizaron ratones Swiss macho de 25-30 g de peso corporal, estabulados en jaulas individuales de plástico con un suelo de rejilla elevado 5 cm sobre el fondo de la jaula. Los animales tuvieron libre acceso a su dieta normal. Tras 15 min de período de aclimatación, se dosificaron los antagonistas por vía subcutánea. Tras 30 min los animales recibieron suero fisiológico o 5-hidroxitriptófano (5-HTP, 10 mg/kg s.c.). Se contabilizaron el número de deposiciones de cada animal durante los 10 min siguientes al 5-HTP. Los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición y las DI_{50} respectivas se calcularon por regresión no lineal.

TABLA 1

Compuesto *	Ileo de Cobayo IC_{50} nM	Defecación en Ratones ID_{50} mg/kg s.c.
9	0,3	0,18
3	3,2	0,62
10	0,6	0,21
4	7	0,62
1	3	0,82
6	0,5	1,6

(*) ver estructuras en Tabla 2.

Conclusiones

Los datos biológicos de la Tabla 1 apoyan la utilidad clínica de los compuestos de la invención en el tratamiento de trastornos gastrointestinales como síndrome de intestino irritable, reflujo gastro-esofágico, dispepsia, náuseas y vómitos; trastornos del SNC como ansiedad, psicosis, trastornos del movimiento, adicción a las drogas y migraña; trastornos cardiovasculares como arritmias y trombosis; y trastornos urológicos como incontinencia urinaria.

También se incluye en el objeto de la presente invención las composiciones farmacéuticas que incluyen como ingrediente activo, al menos un compuesto de fórmula (I) ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente las composiciones están en forma apropiada para administración oral, rectal, transdermal ó parenteral.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables ó diluyentes los cuales se mezclan con el compuesto ó compuestos activos para formar las composiciones de la presente invención son bien conocidos y los excipientes usados dependen del método de administración deseado. Las composiciones de esta invención están preferentemente adaptadas para la administración oral. En este caso, las composiciones para administración oral tienen la forma de comprimidos, cápsulas, gránulos efervescentes, grageas, o preparaciones líquidas como elixires, jarabes ó suspensiones, todos ellos conteniendo uno ó más compuestos de la invención. Estas composiciones se preparan por métodos bien conocidos en la bibliografía como mezclando los compuestos de fórmula (I) ó sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un excipiente ó diluyente farmacéuticamente aceptables.

Los diluyentes que se usan en la preparación de las composiciones incluyen diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes ó saborizantes, si así se desea. Los comprimidos ó cápsulas pueden contener entre 1 y 100 mg y preferentemente entre 5 y 50 mg de ingrediente activo. Los compuestos también pueden incorporarse a gránulos recubiertos con polímeros apropiados naturales ó sintéticos conocidos en la técnica para producir liberación sostenida o incorporarlos con polímeros en comprimidos que produzcan las mismas características.

Las composiciones líquidas adaptadas para uso oral pueden ser en forma de soluciones ó suspensiones. Las soluciones son acuosas ó hidroalcohólicas de un compuesto soluble en asociación con azúcar ó sorbitol para formar un jarabe. Las suspensiones incluyen una forma insoluble o microencapsulada de un compuesto activo de la invención, opcionalmente micronizada, en asociación con agua y otros disolventes aceptables junto con un agente espesante ó edulcorante.

Las composiciones para inyección parenteral se preparan a partir de un compuesto soluble, opcionalmente liofilizado, y disuelto en agua ó en un fluido apropiado para inyección parenteral.

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano ó animal, en particular para el uso como antagonista de 5-HT₄.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de un compuesto de fórmula (I) ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que requiera un antagonista de 5-HT₄.

En terapia humana, las dosis de la piperidina sustituida dependen del efecto y la duración deseadas en el tratamiento; las dosis para adultos están generalmente entre 1 mg y 100 mg/día. En general, el médico decidirá la posología teniendo en cuenta la edad y el peso del paciente.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

a) A una suspensión de ácido 8-amino-7-cloro-2,3-dihidro -benzo [1,4] dioxina-5-carboxílico (2,3 g; 0,01 mol) en acetonitrilo (75 ml), se añade 1,1'-carbonildiimidazol (1,7 g; 0,01 mol) y la mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. El sólido insoluble se separa por filtración y la disolución orgánica se destila a presión reducida para dar un aceite residual el cual se disuelve en cloruro de metileno. Después de lavar con agua y deshidratar (Na₂SO₄), el disolvente se separa a vacío y se obtiene 8-amino-7-cloro-2,3-dihidrobenczo [1,4] dioxina-5-carbonil-imidazol en forma de aceite (2,0 g).

b) A una disolución 1,6 M de butil-litio en hexano (8 ml) de Aldrich Química, se añade gota a gota a la temperatura de 0°C, otra disolución de 1-bencil-4-hidroxi-4-piperidinometanol (3,5 g; 0,0125 moles) en tetrahydrofurano (30 ml). La mezcla se agita durante media hora y se añade lentamente una disolución del compuesto anterior (2,8 g; 0,0125 moles) en tetrahydrofurano (30 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante media hora a 0°C y 12 horas a temperatura ambiente, el disolvente se separa por destilación a vacío, el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua, se deshidrata (Na₂SO₄) y se destila a sequedad. El aceite residual obtenido de N-(1-bencil-4-hidroxipiperid-4 -ilmetil)-8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxina-5-carboxilato (3,6 g) se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice y una mezcla de cloruro de metileno-metanol 95:5 como eluyente. El compuesto purificado (2 g) se salifica con la cantidad estequiométrica de ácido oxálico en etanol para dar el oxalato ácido, p.f. 209-211°C (después de recrystalizar con metanol) (Compuesto 5 de la Tabla 2).

Ejemplo 2

A una disolución del compuesto preparado en el Ejemplo 1-a (2,5 g; 0,0089 moles) en tetrahydrofurano (50 ml) se añade lentamente y a temperatura ambiente otra disolución de 1-bencil-4 -hidroxi-4-(aminometil) piperidina (2 g; 0,009 moles) en tetrahydrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a esta temperatura durante 48 horas, el disolvente se elimina por destilación a vacío, el residuo se disuelve en acetato de etilo y la disolución resultante se lava con disolución acuosa de hidróxido sódico diluido. La disolución orgánica se deshidrata (Na₂SO₄) y el disolvente se elimina a vacío para dar un residuo que cristaliza con éter etílico. Se obtiene la N-(1-bencil-4-hidroxipiperid-4 -ilmetil)-8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxina-5-carboxamida (2,4 g), p.f. 137-139°C después de recrystalizar con etanol. (Compuesto 3 en Tabla 2).

Ejemplo 3

A una disolución de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (3,1 g; 0,015 moles) en cloruro de metileno (125 ml) se añaden sucesivamente y con agitación trietilamina (2,1 ml; 0,015 moles) y cloroformiato de etilo (1,42 ml; 0,015 moles) mientras se mantiene la temperatura entre -5°C y -10°C. Después de agitar a esta temperatura durante media hora, se añade una disolución de 1-bencil -3-hidroxi-3-(aminometil)

piperidina (3,3 g; 0,015 moles) en cloruro de metileno (25 ml), la temperatura se mantiene desde -5°C a -10°C durante 1 hora y después se deja durante una noche que alcance la temperatura ambiente. La mezcla resultante se lava con agua, con disolución acuosa diluida de hidróxido sódico, se deshidrata (Na_2SO_4) y el disolvente se elimina a vacío. El aceite residual de N-(1-bencil-3-hidroxipiperid-3-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida se salifica con la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en isopropanol-etanol como disolvente. Cristaliza el fumarato ácido (6,3 g), p.f. $193-195^{\circ}\text{C}$ (después de recrystalizar con etanol). (Compuesto 6 en Tabla 2).

Ejemplo 4

10 a) Una disolución de 5-cloro-2-metoxi-4-nitrobenzoil cloruro (5,4 g; 0,0216 moles) en tetrahidrofurano (16 ml) se añade lentamente a temperatura ambiente a otra disolución de 1-bencil-4-hidroxi-4-piperidinometanol (4,8 g; 0,0216 moles) y trietilamina (3,1 ml; 0,0216 moles) en tetrahidrofurano (125 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y el sólido insoluble se
15 separa por filtración. El disolvente se elimina a vacío, el residuo se disuelve en cloruro de metileno y la disolución se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico y después con agua. Después de deshidratar (Na_2SO_4) la disolución se evapora a presión reducida hasta sequedad, el residuo se trata con éter etílico y se filtra. El disolvente se separa a vacío para dar un aceite (7 g) de N-(1-bencil-4-hidroxipiperid-4-ilmetil)-5-cloro-2-metoxi-4-nitrobenzato que se purifica por cromatografía en columna con sílica gel
20 y mezcla de cloruro de metileno-metanol 95:5 como eluyente. El compuesto puro (4,3 g) se obtiene en forma de aceite.

b) Una suspensión del compuesto anterior (4,3 g; 0,01 moles) y catalizador de níquel Raney (15 g) en acetato de etilo (125 ml) y etanol absoluto (25 ml) se hidrogena a una presión de 3 atmósferas durante
25 10 horas a temperatura ambiente. Se añade una mezcla de cloruro de metileno-metanol para disolver el precipitado resultante. El catalizador se separa por filtración, el disolvente se elimina a vacío y el residuo se trata con éter etílico para dar (1-bencil-4-hidroxipiperid-4-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato (3,5 g), p.f. $191-193^{\circ}\text{C}$ después de recrystalizar con metanol. (Compuesto 4 en Tabla 2).

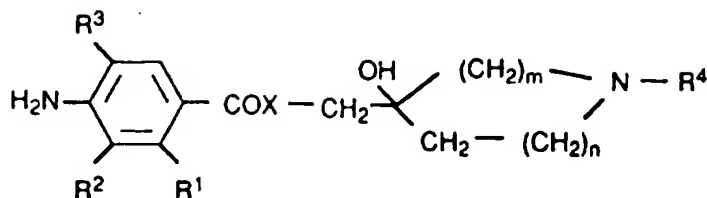
30 Ejemplo 5

a) A una disolución de N-(1-bencil-3-hidroxipiperid-3-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida (Ejemplo 3) (9,5 g; 0,0235 moles) en etanol absoluto (216 ml), se añade gota a gota hasta pH ácido una
35 disolución saturada de cloruro de hidrógeno en etanol. Esta disolución se hidrogena a 0,5 atmósferas de presión en presencia de catalizador de paladio-carbón activo al 10% (1,3 g) durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con metanol para disolver el precipitado resultante, se separa por filtración el catalizador y se elimina el disolvente a vacío. La N-(3-hidroxipiperid-3-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida obtenida se recrystaliza con etanol para dar 6,4 g de compuesto puro.

40 b) Una suspensión del compuesto anterior (2,5 g; 0,00796 moles), carbonato potásico anhidro (2,2 g; 0,016 moles) y (2-bromoetil) benceno (1,48 g; 0,008 moles) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se calienta a 80°C durante 24 horas. El disolvente se elimina a vacío, el residuo se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. La disolución orgánica se deshidrata (Na_2SO_4) y se evapora a sequedad bajo presión
45 reducida para dar un aceite (3,6 g) que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con cloruro de metileno-metanol 95:5 como eluyente. Se obtiene N-(1-fenetil-3-hidroxipiperid-3-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida pura, p.f. $59-61^{\circ}\text{C}$. (Compuesto 10 en Tabla 2).

Las piperidinas sustituidas de fórmula (I) en la Tabla 2 se preparan según el procedimiento descrito en estos Ejemplos, pero con los productos de partida apropiados.

TABLA 2



Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	m	n	R ⁴	X	Método Ejemplo	Derivado	M.P. °C
1	OCH ₃	H	Cl	2	1	C ₆ H ₅ -CH ₂	NH	3	Base	201-203 (d)
2	OC ₂ H ₅	"	"	"	"	"	"	"	"	154-155
3	O-CH ₂ -CH ₂ -O	"	"	"	"	"	"	2	"	137-139
4	O-CH ₃	H	"	"	"	"	O	4	"	191-193
5	O-CH ₂ -CH ₂ -O	"	"	"	"	"	"	1	C ₂ H ₂ O ₄ *	209-211
6	O-CH ₃	H	"	1	2	"	NH	3	C ₄ H ₄ O ₄ **	193-195
7	OC ₃ H ₇	"	"	"	"	"	"	"	"	120-122
8	O-CH ₃	Cl	"	"	"	"	"	"	C ₂ H ₂ O ₄ *	110-113
9	O-CH ₂ -CH ₂ -O	"	"	"	"	"	"	2	Base	88-89
10	OCH ₃	H	"	"	"	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂	"	5	"	59-61
11	"	"	"	"	"	C ₆ H ₅ -CH ₂	O	4	"	139-142

* Acido oxálico.

** Acido fumárico.

Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y procedimientos para su preparación.

Ejemplo 6

50.000 Comprimidos cada uno conteniendo 1 mg de N-(1-bencil-3-hidroxipiperid-3-ilmetil)-8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxina-5-carboxamida (ingrediente activo) se preparan a partir de la siguiente formulación:

ES 2 103 675 A1

	Ingrediente activo	50 g
	Celulosa microcristalina	950 g
	Lactosa anhidra	4950 g
5	Carboximetil celulosa	200 g
	Estearil fumarato sódico	50 g
	Dióxido de silicio coloidal	50 g

Procedimiento

10 Todos los productos pulverizados se pasan a través de una malla con abertura de 0,6 mm, después se mezclan en un mezclador apropiado durante 20 min. y se comprimen en tabletas de 125 mg utilizando discos de 6 mm. y punzones apropiados. El tiempo de desintegración de los comprimidos es de 60 segundos aproximadamente.

15 Ejemplo 7

100.000 Cápsulas cada una conteniendo 100 mg de N-(3-hidroxi -1-fenetilpiperid-3-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida (ingrediente activo) se preparan a partir de la siguiente formulación:

20	Ingrediente activo	10kg.
	Lactosa monohidrato	20kg.
	Almidón de maíz	2kg.
	Estearato magnésico	0,4 kg.
25	Dióxido de silicio coloidal	0,2 kg.

Procedimiento

30 Los ingredientes citados se tamizan a través de un tamiz de 60 mallas, se mezclan en un mezclador apropiado y se llenan en 100.000 cápsulas de gelatina.

35

40

45

50

55

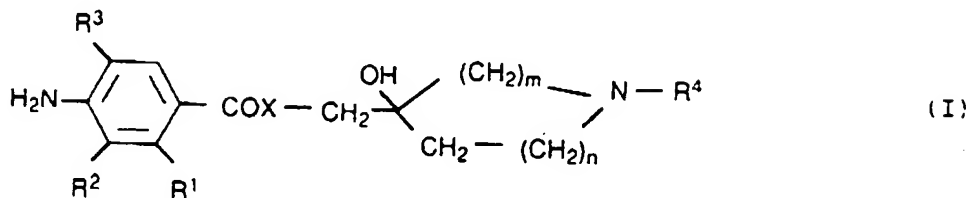
60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto el cual es una piperidina de fórmula (I):

5

10



15 en donde:

R¹ es un grupo C₁-C₄ alcoxi;

20

R² es hidrógeno, halógeno ó un grupo C₁-C₄ alcoxi, ó R¹ y R² juntos forman un grupo etilendioxi;

R³ es un halógeno;

25

R⁴ es un grupo fenil-(C₁-C₄) alquilo el cual está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado entre un halógeno ó un grupo C₁-C₄ alquilo ó C₁-C₄ alcoxi;

X es oxígeno ó un grupo NH;

m es 1 ó 2; y

30

n es 1 ó 2, con la condición de que m+n=3;

ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

35

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde R³ es cloro ó bromo, ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

40

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde R¹ es un grupo metoxi y R² es hidrógeno ó R¹ y R² forman juntos un grupo etilendioxi, R³ es cloro y R⁴ es un grupo bencilo ó fenetilo, ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es

N-(1-bencil-3-hidroxipiperid-3-ilmetil)-8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxina-5-carboxamida,

45

N-(3-hidroxi-1-fenetilpiperid-3-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida,

N-(1-bencil-4-hidroxipiperid-4-ilmetil)-8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxine-5-carboxamida,

50

N-(1-bencil-4-hidroxipiperid-4-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida,

(1-bencil-4-hidroxipiperid-4-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato, y

N-(1-bencil-3-hidroxipiperid-3-ilmetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida;

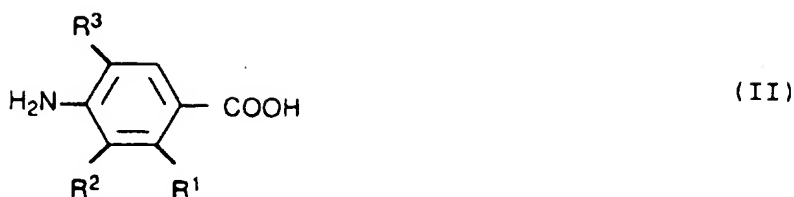
55

ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

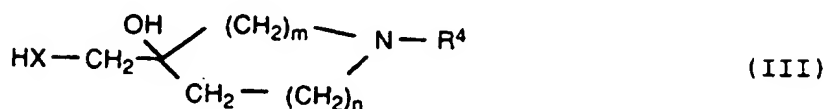
5. Un procedimiento de preparación de un compuesto como se define en cualquiera de las anteriores reivindicaciones el cual comprende:

60

(i) reacción de un derivado reactivo de un ácido benzoico de fórmula (II):



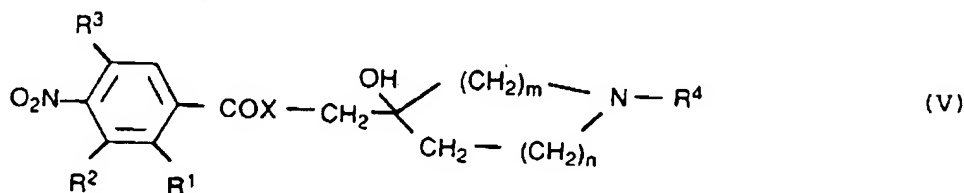
en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente con un derivado piperidina de fórmula (III):



en donde X, R^4 , n y m son como se han definido en la reivindicación 1;

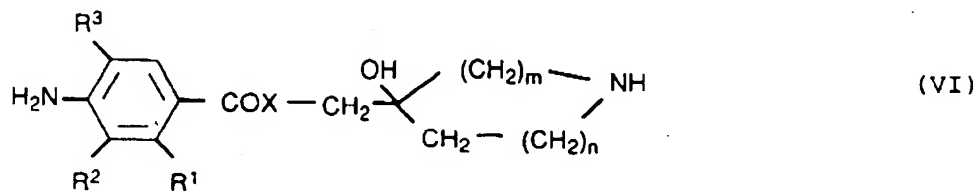
(ii) reacción de un ácido benzoico de fórmula (II) con un derivado piperidina de fórmula (III) en presencia de un agente deshidratante;

(iii) hidrogenación catalítica con níquel Raney de un compuesto de fórmula (V):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, n y m son como se han definido en la reivindicación 1; ó

(iv) reacción de un compuesto de fórmula (VI):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , X, n y m son como se han definido anteriormente, con un haluro ó sulfonato de fórmula:



en donde Y es un halógeno o un grupo metansulfonato, p-toluensulfonato ó bencenosulfonato en presencia de una base;

y, si se desea, transformar el compuesto de fórmula (I) así obtenido en una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica conteniendo un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un excipiente ó diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 7. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano ó animal.

8. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo para usar como antagonista de 5-HT₄.

9. Uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que requiera un antagonista 5-HT₄.

10. un compuesto de fórmula (VI) como se define en la reivindicación 5.

20

25

30

35

40

45

50

55

60



⑪ ES 2 103 675

⑫ N.º solicitud: 9500022

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 10.01.95

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.º: C07D 211/40, A61K 31/445

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	GB-1194505-A (SCIENCE UNION ET CIE - SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE) 10.06.70 * Ejemplos 11,12 *	1
A	WO-9110647-A (PFIZER, S.A.) 25.07.91 * Todo el documento *	1
A	EP-235463-A (A.H. ROBINS COMPANY, INC.) 09.09.87 * Todo el documento *	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
24.07.97

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/1